SAH術後管理における低分子デキストランのピットフォール

米田 浩¹, 加藤 祥一¹, 秋村 龍夫¹, 藤澤 博亮¹
石原 秀行¹, 足立 秀光¹, 杉山 修一², 鈴木 倫保¹

Problems of Using Low Molecular Dextran in Post-operative Management of Subarachnoid Hemorrhage

Hiroshi YONEDA, M.D.,¹ Shoichi KATO, M.D.,¹ Tatsuo AKIMURA, M.D.,¹
Hirosuke FUJISAWA, M.D.,¹ Hideyuki ISHIHARA, M.D.,¹ Hidemitsu ADACHI, M.D.,¹
Shuichi SUGIYAMA, M.D.,² and Michiyasu SUZUKI, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine,

²Department of Neurosurgery, Konan Saint Hill Hospital, Ube, Japan

Summary: Low molecular dextran is often used in post-operative management of subarachnoid hemorrhage (SAH) to induce hypervolemia and hemodilution; however, its associated complications are not well-known. We retrospectively analyzed prothrombin time (PT%), activated partial thromboplastin time (APTT%), and fibrinogen level as coagulation markers in patients with subarachnoid hemorrhage who developed delayed intracranial hemorrhagic complications after undergoing craniotomy for clipping to examine the effect of long-term use of low molecular dextran on bleeding tendencies.

Fifty-two patients with SAH who underwent craniotomy were divided into 2 groups: 26 without post-operative use of low molecular dextran (Group 1) and 26 to whom low molecular dextran was administered for more than 5 consecutive days (Group 2). Group 2 was further divided into 2 subgroups: those who developed hemorrhagic complications (Group 2A) and those without complications (Group 2B). The frequency of complications in Group 2A was 19% (5/26; 3 with subdural hematoma and epidural hematoma, 1 with epidural hematoma, and 1 with intracerebral hematoma). Complications appeared 7.6 days on average after starting low molecular dextran. Compared with Group 1, PT% and APTT% as well as pre- and post-low molecular dextran administration fibrinogen levels significantly decreased in Group 2A.

Low molecular dextran is known to decrease fibrinogen levels, and patients' clinical conditions and changes in fibrinogen levels should be closely monitored to detect bleeding tendencies when low molecular dextran must be used for long periods.

Key words:

- low molecular dextran
- fibrinogen
- subarachnoid hemorrhage

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 33: 122-126, 2005

¹山口大学医学部 脳神経外科, ²厚南セントヒル病院 脳神経外科(受稿日 2004.7.20) [連絡先: 〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1 山口大学医学部 脳神経外科 米田 浩] [Mailing address Hiroshi YONEDA, M.D., Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan]

はじめに

くも膜下出血後の脳血管攣縮期の循環管理として、hypervolemia, hemodilution, hypertensionの3H療法が一般的に行われており⁴⁾、臨床の間では hemodilution, hypervolemiaを目的として低分子デキストラン製剤などの代用血漿剤がしばしば使用されている。しかしながら、その副作用として腎不全などは周知されているが、使用方法によっては出血傾向をもたらすことはあまり知られていない³⁻⁵⁾。今回われわれはくも膜下出血に対して開頭クリッピング術を施行された患者で遅発性の頭蓋内出血性合併症をきたした症例について、血小板、凝固系のマーカーをretrospectiveに解析し長期低分子デキストラン使用の及ぼす影響について検討した。

対象および方法

2000年4月から2003年3月までに当科にてくも膜下出血に対して急性期に開頭クリッピング術を施行された52人を対象とした。なお重篤な心不全、腎不全、悪性腫瘍を合併した症例や術後重篤な感染症や肝機能障害を併発した症例は除外した。術後脳血管攣縮期の循環管理として、低分子デキストラン製剤の使用の有無とさらに遅発性の頭蓋内出血性合併症の併発の有無により以下のように分類した。Group 1: 術後低分子デキストラン製剤を使用しなかった群。Group 2: 術後低分子デキストラン製剤を5日以上連日投与された群。さらにGroup 2のsubgroupとしてGroup 2A: 遅発性の頭蓋内出血性合併症の併発を認めた群、Group 2B: 遅発性の頭蓋内出血性合併症の併発を認めなかった群とした。また低分子デキストラン製剤が止血機能に及ぼす可能性のある因子としてプロトロンビン時間比(PT%), 活性化部分トロンボプラスチン時間比(APTT%), フィブリノゲン値および血小板数を選択した。それぞれの因子は、低分子デキストラン製剤を投与した症例では投与

開始日と投与終了日のデータを使用し、また低分子デキストラン製剤を使用しなかった症例では発症日から5日目(day 5)と14日目(day 14)のデータを使用した。それぞれの群間または群内での因子の変動を統計学的に解析した。

結 果

術後低分子デキストラン製剤を5日以上連日使用したGroup 2群は26人(50%, 26/52)であった。またそのうち遅発性の頭蓋内出血性合併症の併発を認めたGroup 2A群は5人(19%, 5/26)であった(Table 1)。遅発性の頭蓋内出血性合併症内訳は硬膜外血腫+硬膜下血腫が3症例、硬膜外血腫が1症例、脳内血腫が1症例であった(Fig. 1, 2)。また術後低分子デキストラン製剤を使用しなかったGroup 1群では遅発性の頭蓋内出血性合併症の併発は認めなかった。さらにGroup 2群における低分子デキストラン製剤の平均使用日数は7.4日であり、Group 2A群において遅発性の頭蓋内出血性合併症が起きた日数は低分子デキストラン製剤使用開始後、平均7.6日目であった。

PT%の変化については、開始前はgroup間の差は認められなかったが、投与終了時においてGroup 2A群はGroup 1群に比較し有意に低下していた($p=0.02$) (Fig. 3)。APTT%の変化についてはPT%と同様に開始前はgroup間の差は認められなかったが、投与終了時Group 1群に比較して低分子デキストラン製剤を使用したGroup 2A, Group 2B群ともに低下していた($p<0.05$) (Fig. 4)。さらにフィブリノゲン値の変化については、低分子デキストラン製剤の使用の有無に関係なく経過とともに低下していたが、Group 2A群は投与前より有意にGroup 1群より低値であり($p<0.05$)、さらに投与終了時においても正常値の範囲内であるがGroup 1より有意に低値であった($p<0.01$) (Fig. 5)。血小板数の変化については、すべてのgroupで経過とともに増加を認めたが、group間での有意差は認めなかった(Fig. 6)。

Table 1 Clinical characteristics of patients with delayed intracranial hemorrhagic complications (Group 2A)

Case	Age, Gender	WFNF SAH grade	Antivasospastic drug	PT% ¹	APTT% ²	Fibrinogen ³	Hemorrhagic complication
Case 1	51, M	II	none	84	72	430	subdural + epidural hematoma
Case 2	67, F	III	none	87	108	552	subdural + epidural hematoma
Case 3	75, F	I	none	92	56	407	subdural + epidural hematoma
Case 4	69, F	II	none	107	85	419	epidural hematoma
Case 5	53, F	II	Fasudil hydrochloride hydrate	98	75	591	intracerebral hematoma

¹PT%: % prothrombin time at pre- low molecular dextran administration.

²APTT%: % activated partial thrombin time at pre- low molecular dextran administration.

³Serum fibrinogen levels (mg/dl) at pre- low molecular dextran administration.

Fig. 1 Changes in CT findings of a patient with a delayed intracranial hemorrhagic complication (Case 1).

A: CT on the day following the operation, B: CT on 7 days after the operation (after 4 days of daily administration of LMD), showing enlargement of subcutaneous hematoma, C: CT on 11 day after the operation (after 8 days of daily administration of LMD), showing subdural and epidural hematomas. LMD: low molecular dextran.

Fig. 2 CT findings in another patients with delayed intracranial hemorrhagic complication.

Case 2, 3: CT on after 8 or 5 days of daily administration of LMD, showing subcutaneous, subdural and epidural hematomas. Case 3: CT on after 11 days of daily administration of LMD, showing subcutaneous and epidural hematomas. Case 4: CT on after 11 days of daily administration of LMD, showing contusional hematomas.

考 察

一般に臨床的に使用されている低分子デキストラン製剤は重量平均分子量が40000であるデキストラン 40を10 g/dl 含んだものであり³⁾, くも膜下出血後の脳血管攣縮期に plasma volume expander として使用することがしばしばある. 低分子デキストラン単回投与では, その血漿中の停滞率は投与後6時間で約20%と比較的短い²⁾⁵⁾, 投与量が25 g/kg (1000 ml/adult) 以上をこえると出血傾向を生じるといわれている⁵⁾.

今回われわれが経験した低分子デキストラン製剤を5日以上連日使用し遅発性の頭蓋内出血性合併症をきたした症例 (Group 2A) において5例中3例は皮下血腫+硬膜外血腫+硬膜下血腫, 1例は皮下血腫+硬膜外血腫であり, その合併症の生じた部位はすべて開頭側であり, 画像上皮下

血腫も遅発性に増大していることにより, おそらくはなんらかの機序により皮下組織の再出血が硬膜外さらに硬膜内に流れ込んだものと考えられる. また脳内出血を起こした1例は手術による contusion 内に出血を遅発性に合併した症例であった.

では何が原因でこのような出血傾向をきたしたのか, 低分子デキストランの出血傾向をもたらす機序の1つとして低分子デキストランはフィブリノゲンと非共有結合し, トロンビンによるフィブリノゲンのフィブリンへの変換を促進し (fibrinoplastic effect), その結果血中のフィブリノゲンの低下をもたらすことが知られている²⁾. また血中の von Willebrand factor を障害し, 血小板の接着能や凝集能を低下させ出血傾向をもたらすことも報告されている¹⁾²⁾. 今回出血時間に関しては検討しなかったが, 遅発性の頭蓋内出血性合併症をきたした Group 2A 群では

Fig. 3 Changes in % prothrombin time (PT%). PT% in group 2A was significantly lower than that in group 1. Group 1: patients without administration of LMD. Group 2A: patients administered LMD with a delayed intracranial hemorrhagic complication. Group 2B: patients administered LMD without a delayed intracranial hemorrhagic complication. * $p=0.02$

Fig. 4 Changes in % activated partial thromboplastin time (APTT%). APTT% in groups 2A and 2B was significantly lower than that in group 1. * $p<0.05$

PT%および APTT% が正常範囲ではあるが有意に低下しており、このことは外因系および内因系の共通因子としてのフィブリノゲンが低分子デキストラン製剤の連日使用により低下した結果によるものと考えられる。実際フィブリノゲン値の検討では、遅発性の頭蓋内出血性合併症をきたした Group 2A 群は、低分子デキストラン投与後フィブリノゲン値が他の群に比較し正常範囲内まで有意に低下していた。

しかしながら低分子デキストランが出血傾向をまねく原因としてはフィブリノゲンの低下だけではなく、産生され

Fig. 5 Changes in serum fibrinogen. Serum fibrinogen in group 2A was significantly lower than that in group 1 before and after administration of LMD. * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Fig. 6 Changes in blood platelets. There were no statistically significant differences among group 1, 2A and 2B. n.s.: not significant

たフィブリンにもあると考えられる。in vitro の実験では低分子デキストランはフィブリン自体の構造の変化をもたらすことが報告されている²⁾。すなわち低分子デキストランによる fibrinolytic effect で産生されたフィブリンは正常なフィブリンより大小さまざまな粗な構造でもろく、プラスミンにより簡単に分解されてしまう。

さらに今回の検討で注目する点は、遅発性の頭蓋内出血性合併症をきたした Group 2A 群は低分子デキストラン投与前からフィブリノゲン値が他の群よりも有意に低かったことである。したがって今回われわれの経験した術後遅発性出血の原因として、低分子デキストランの連日使用により、1) 正常より高値ではあるが低めの血中フィブリノゲンが正常範囲まで減少することで PT%, APTT% が低下するとともに、2) fibrinolytic effect により粗なフィブ

リンが産生され，3) 血小板の接着能や凝集能を低下がもたらされたことにより，術後創傷の止血，凝固の過程が障害されたためと考えられた．

結 語

低分子デキストランを長期連日使用することにより，出血傾向を生じ術後遅発性の頭蓋内出血性合併症を生じる可能性がある．低分子デキストランを連日使用する場合には，臨床症状ともにフィブリノゲン値の変動に留意する必要がある．

文 献

- 1) Bygdeman S, Eliasson R: Effect of dextrans on platelet adhesiveness and aggregation. *Scand J Clin Lab Invest* 20 (1): 17-23, 1967
- 2) Mishler JM 4th: Synthetic plasma volume expanders—their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 13 (1): 75-92, 1984
- 3) 宮尾秀樹：代用血漿輸液剤の現状と今後の展望．臨床麻酔 18 (10): 1351-1361, 1994
- 4) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH: Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (“triple-H” therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27: 729-739, 1990
- 5) 高折益彦：低分子デキストラン．臨床麻酔 6 (5): 609-614, 1982